

10/531568

Rec'd PCT/PTO 18 APR 2005 PCT/JP03/13329

02.12.03

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日
Date of Application: 2002年12月26日

出願番号
Application Number: 特願2002-376767
[ST. 10/C]: [JP2002-376767]

出願人
Applicant(s): 旭化成ファーマ株式会社

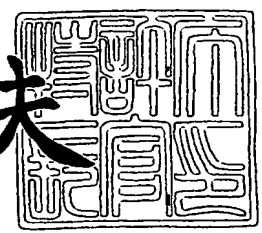
RECEIVED
19 DEC 2003
WIPO PCT

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年11月11日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今井康夫



出証番号 出証特2003-3092816

【書類名】 特許願

【整理番号】 X1021191

【提出日】 平成14年12月26日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 B01D 69/02

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区夜光1丁目3番1号 旭化成株式会社内

【氏名】 名古屋 藤治

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区夜光1丁目3番1号 旭化成株式会社内

【氏名】 小熊 一郎

【特許出願人】

【識別番号】 000000033

【氏名又は名称】 旭化成株式会社

【代表者】 山本 一元

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 011187

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【ブルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 ウイルス除去用微多孔膜

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 濾過開始から 55 リットル/ m^2 透過時におけるブタパルボウイルス対数除去率が 3 以上であり、かつ、単量体の占める割合が 80 wt % 以上である 3 wt % ウシ免疫グロブリン溶液を透過圧力 0.3 MPa で定圧濾過した時の、濾過開始時から 3 時間の積算透過量が 50 リットル/ m^2 以上であることを特徴とするウイルス除去用微多孔膜。

【請求項 2】 濾過開始から 5 リットル/ m^2 透過時におけるブタパルボウイルスの対数除去率と 50 リットル/ m^2 透過した後更に 5 リットル/ m^2 透過時におけるブタパルボウイルスの対数除去率がいずれも 3 以上であることを特徴とする請求項 1 記載のウイルス除去用微多孔膜。

【請求項 3】 単量体の占める割合が 80 wt % 以上である 3 wt % ウシ免疫グロブリン溶液を濾過圧力 0.3 MPa で定圧濾過した時の、濾過開始時から 5 分間の平均透過速度 (リットル/ m^2/h) (グロブリン透過速度 A と略称する。) と、濾過開始後 55 分経過時から 5 分間の平均透過速度 (リットル/ m^2/h) (グロブリン透過速度 B と略称する。) が下記式 (1) を満たすことを特徴とする請求項 1 又は 2 に記載のウイルス除去用微多孔膜。

$$\text{グロブリン透過速度 B} / \text{グロブリン透過速度 A} > 0.2 \quad (1)$$

【請求項 4】 開孔率が大きい粗大構造層と、開孔率が小さい緻密構造層を有する微多孔膜であって、該粗大構造層が少なくとも一方の膜表面に存在し、その厚みが 8 μm 以上であり、該緻密構造層の厚みが膜厚全体の 50 % 以上であり、かつ該粗大構造層と該緻密構造層層が一体化していることを特徴とする請求項 1～3 のいずれかに記載のウイルス除去用微多孔膜。

【請求項 5】 微多孔膜が親水化処理を施したポリフッ化ビニリデン膜であることを特徴とする請求項 1～4 のいずれかに記載のウイルス除去用微多孔膜。

【請求項 6】 親水化処理が、ビニル基を 1 個有する親水性ビニルモノマーの微多孔膜の細孔表面へのグラフト重合反応である請求項 5 に記載のウイルス除去用微多孔膜。

【請求項 7】 親水性ビニルモノマーがヒドロキシル基を有することを特徴とする請求項 6 記載のウイルス除去用微多孔膜。

【請求項 8】 生理活性物質を含有する液体中から、ウイルスを除去することに用いられることを特徴とする請求項 1 ～ 7 のいずれかに記載のウイルス除去用微多孔膜。

【発明の詳細な説明】

【 0 0 0 1 】

【発明の属する技術分野】

本発明は、医薬品やその原料となる生理活性物質溶液から、ウイルス等の病原物質を効果的に除去するために用いる微多孔膜に関する。

【 0 0 0 2 】

【従来の技術】

近年、血漿分画製剤やバイオ医薬品の精製工程において、製剤の投与によって発生するかもしれないウイルス感染に対する安全性を付与ために、ウイルスを不活化する方法または除去する方法が採用されている。ウイルスを不活化する方法には、加熱処理や化学薬品処理（例えば、Solvent/Detergent（S/D）処理）等があり、ウイルス等を除去する方法には、膜濾過法がある。該膜濾過法は、ふるい分け原理により、粒子の大きさに応じて分離操作を行うため、ウイルスに関しても、その化学的性質や熱的性質に拘わらず、大きさのみに応じて、ウイルスを除去することが可能である。したがって、近年、膜濾過法によるウイルス除去の工業的な実用化が広まってきている。

【 0 0 0 3 】

特に、耐熱性のヒトパルボウイルス B 1 9 や A 型肝炎ウイルス等に対しては、加熱処理法は効果が小さい。脂質膜を持たないヒトパルボウイルス B 1 9、ポリオウイルス、レオウイルスや SV 4 0 等には Solvent/Detergent（S/D）処理も、原理的に効果がない、特に、ヒトパルボウイルス B 1 9 は耐熱性ウイルスであり、かつ脂質膜を持たないために、これを除去・不活化する手段として膜濾過法が有効である。

【 0 0 0 4 】

一方、血漿分画製剤やバイオ医薬品の精製工程において膜濾過法を適用する場合、ウイルス除去、不活化能力を高めるばかりでなく、生産性を向上させるために、生理活性物質を高速かつ大量に透過する事が望まれる。

しかしながら、除去すべき対象物がヒトパルボウイルス B19 の様な小ウイルスである場合、パルボウイルス属が脊椎動物に感染する最小のウイルスであり、その大きさが 18 ~ 26 nm と極めて小さいために、これまでの技術では、ウイルス除去性と生理活性物質の透過量や濾過速度を両立させることは困難であった。

【0005】

即ち、従来の微多孔膜は、ヒト免疫グロブリンや血液凝固第VIII因子等の高分子量の生理活性物質が十分な透過速度で透過するが、ヒトパルボウイルス B19 等の小ウイルスは除去できないという欠点を有しているか、或いは、ヒトパルボウイルス B19 等の小ウイルスは除去できるが、ヒト免疫グロブリンや血液凝固第VIII因子等の高分子量の生理活性物質が実用的な透過速度で透過しないという欠点を有している。

【0006】

特許文献1（国際公開01/14047号パンフレット）には、パルボウイルスの対数除去率が3以上であり、かつ、単量体の占める割合が80%以上のウシ免疫グロブリンの透過率が70%以上である生理活性物質用濾過膜が記載されている。しかしながら、ここで開示されている主たる膜はセルロースを素材とした中空糸であり、水に濡れた状態での力学強度は低いために、濾過圧を高くすることができないため、高い透過速度を実現することは極めて難しい。

【0007】

特許文献2には、小さな粒子を液体から効果的に除去し、最小の吸着性を示しかつ実際の使用前に完全性を試験しうるポリフッ化ビニリデン膜が記載されている。この膜は、溶液からのウイルス除去に有用であると記載されているが、開示されている膜は、PP7バクテリオファージ（27 nm）を除去する場合においても、複数の膜を積層することによって初めて高いウイルス除去能を発揮するものであって、単一の膜でヒトパルボウイルス B19 等の小ウイルスを確実に分離

できるものではない。また、積層した膜は濾過抵抗が高くなるため、高い透過速度を実現することが困難である。

【0008】

特許文献3（特表平4-505579号公報）には、溶液からのウイルス分離のための膜が記載されている。その膜は、ウイルスを含む溶液からウイルスを選択的に分離する複合不整膜である。この膜は、バクテリオファージΦX174（28nm）の対数除去率3以上であり、ヒトパルボウイルスB19のような小ウイルスの対数除去率も3以上である可能性があるが、免疫グロブリンの透過率が10～20%と極めて低く、このような膜は閉塞による透過速度の低下が大きく、高い透過速度を実現することは困難である。

【0009】

さらに、生理活性物質とヒトパルボウイルスB19等の小ウイルスを選択的に分離し、かつ、ヒト免疫グロブリン等の高分子量の生理活性物質を十分な透過速度で透過させたい場合、濾過を持続して透過量が増加してくると、小さな孔から閉塞してゆくことによって、ウイルス除去能が大きく低下する場合があります、ウイルス除去能の維持性も実用上の大きな問題であった。

【0010】

【特許文献1】

国際公開01/14047号パンフレット

【特許文献2】

特開平07-265674号公報

【特許文献3】

特表平4-505579号公報

【0011】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、タンパク等の生理活性物質を含む溶液中からヒトパルボウイルスB19等の小ウイルスに対する高い除去能を有し、かつ、グロブリンや血液凝固第VIII因子のような高分子量の生理活性物質を高速かつ大量に透過しうる微多孔膜を提供することを目的とする。

【0012】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意研究を重ねた結果、本発明をなすに至った。

すなわち、本発明は、

[1] 濾過開始から 55 リットル/ m^2 透過時におけるブタパルボウイルス対数除去率が3以上であり、かつ、単量体の占める割合が80wt%以上である3wt%ウシ免疫グロブリン溶液を濾過圧力0.3MPaで定圧濾過した時の、濾過開始時から3時間の積算透過量が50リットル/ m^2 以上であることを特徴とするウイルス除去用微多孔膜、

【0013】

[2] 濾過開始から5リットル/ m^2 透過時におけるブタパルボウイルスの対数除去率と50リットル/ m^2 透過した後更に5リットル/ m^2 透過時におけるブタパルボウイルスの対数除去率がいずれも3以上であることを特徴とする[1]記載のウイルス除去用微多孔膜、

[3] 単量体の占める割合が80wt%以上である3wt%ウシ免疫グロブリン溶液を濾過圧力0.3MPaで定圧濾過した時の、濾過開始時から5分間の平均透過速度(リットル/ m^2/h) (グロブリン透過速度Aと略称する。)と、濾過開始後55分経過時から5分間の平均透過速度(リットル/ m^2/h) (グロブリン透過速度Bと略称する。)が下記式(1)を満たすことを特徴とする[1]又は[2]に記載のウイルス除去用微多孔膜、

$$\text{グロブリン透過速度B} / \text{グロブリン透過速度A} > 0.2 \quad (1)$$

【0014】

[4] 開孔率が大きい粗大構造層と、開孔率が小さい緻密構造層を有する微多孔膜であって、粗大構造層が少なくとも一方の膜表面に存在し、その厚みが8 μm 以上であり、緻密構造層の厚みが膜厚全体の50%以上であり、かつ該粗大構造層と該緻密構造層層が一体化していることを特徴とする[1]～[3]のいずれかに記載のウイルス除去用微多孔膜、

[5] 微多孔膜が親水化処理を施したポリフッ化ビニリデン膜であること

を特徴とする [1] ~ [4] のいずれかに記載のウイルス除去用微多孔膜、

【0015】

[6] 親水化処理が、ビニル基を1個有する親水性ビニルモノマーの微多孔膜の細孔表面へのグラフト重合反応である [5] に記載のウイルス除去用微多孔膜、

[7] 親水性ビニルモノマーがヒドロキシル基を有することを特徴とする [6] 記載のウイルス除去用微多孔膜、

[8] 生理活性物質を含有する液体中から、ウイルスを除去することに用いられることを特徴とする [1] ~ [7] のいずれかに記載のウイルス除去用微多孔膜、
である。

【0016】

【発明の実施の形態】

本発明のウイルス除去用微多孔膜（以下微多孔膜と称す。）のウイルス除去能は、濾過開始から55リットル/ m^2 透過時（以下、0~55リットル/ m^2 透過時と称す。）におけるブタパルボウイルス対数除去率が3以上であることが必須であり、好ましくは3.5以上、更に好ましくは4以上である。0~55リットル/ m^2 透過時におけるブタパルボウイルス対数除去率が3以上であれば、生理活性物質を含む溶液からヒトパルボウイルスB19やポリオウイルス（27~30nm）等の小ウイルスを除去するウイルス除去用フィルターとしての使用に耐えうる。更に、ヒトパルボウイルスB19やポリオウイルス等の小ウイルスを除去できるという事は、更に大きなC型肝炎ウイルス（55~65nm）や、ヒト後天性免疫不全ウイルス（約100nm）等は、更に高い確率で除去できることを示している。

【0017】

また、濾液中のウイルス濃度は、透過量によって変化する場合があるが、当然ながら、透過量が増えた場合でもウイルス除去能の低下のない、低下しても低下率の小さい膜が望まれる。本発明の微多孔膜は、濾過開始から5リットル/ m^2 透過時（以下、0~5リットル/ m^2 透過時と称す。）と50リットル/ m^2 透過

した後、更に5リットル/ m^2 透過時（以下、50～55リットル/ m^2 透過時と称す。）におけるブタパルボウイルス対数除去率がいずれも3以上であることが好ましく、より好ましくはいずれも3.5以上、最も好ましくはいずれも4以上である。0～5リットル/ m^2 透過時と50～55リットル/ m^2 透過時におけるブタパルボウイルスがいずれも3以上であるということは、膜のウイルス除去能の持続性が十分に高いことを表す指標となるものである。

【0018】

本発明の微多孔膜は、単量体の占める割合が80wt%以上である3wt%ウシ免疫グロブリン溶液を濾過圧力0.3MPaで定圧濾過した時の、濾過開始時から3時間の積算透過量が50リットル/ m^2 以上であることが必須であり、好ましくは60リットル/ m^2 以上、更に好ましくは80リットル/ m^2 以上である。単量体の占める割合が80wt%以上である3wt%ウシ免疫グロブリン溶液を濾過圧力0.3MPaで定圧濾過した時の、濾過開始時から3時間の積算透過量が50リットル/ m^2 以上であれば、血漿分画製剤やバイオ医薬品等の製造におけるウイルス除去を工業規模で実施するに十分な透過能を確保することができる。ここで、3wt%ウシ免疫グロブリン溶液の溶媒には、ウシ免疫グロブリンの会合や変性を防ぐために、生理食塩水やリン酸緩衝液が好ましく用いることが出来る。

【0019】

3wt%ウシ免疫グロブリン溶液の積算透過量が多いほど好ましいが、ヒトパルボウイルスB19等の小ウイルスを確実に除去できる膜では、孔径を小さくする必要があるため、現実的に濾過圧力0.3MPaで定圧濾過した時の、濾過開始時から3時間の積算透過量が300リットル/ m^2 を超えることは難しい。

また、本発明の微多孔膜は、単量体の占める割合が80wt%以上である3wt%ウシ免疫グロブリン溶液を濾過圧力0.3MPaで定圧濾過した時の、濾過開始時から5分間の平均透過速度（リットル/ m^2/h ）（グロブリン透過速度Aと略称する。）と単量体の占める割合が80wt%以上である3wt%ウシ免疫グロブリン溶液を0.3MPaで定圧濾過した時の、濾過開始後55分経過時から5分間の平均透過速度（リットル/ m^2/h ）（以下、グロブリン透過速度

Bと略称する。)とが下記式(1)を満たすことが好ましい。

$$\text{グロブリン透過速度} B / \text{グロブリン透過速度} A > 0.2 \quad (1)$$

【0020】

本発明の微多孔膜において、グロブリン透過速度B／グロブリン透過速度A（以下、透過速度の比と略称す。）は、より好ましくは0.3以上、最も好ましくは0.4以上である。透過速度の比が0.2以上であれば、透過速度の持続性が充分となり、血漿分画製剤やバイオ医薬品等の製造におけるウイルス除去を工業規模で実施することを可能とするものである。

本発明の微多孔膜の形態は、平膜状、中空糸状、いずれの形状でも適用可能であるが、製造し易さの観点から中空糸状が好ましい。

【0021】

本発明の微多孔膜の膜厚は、好ましくは $20\mu\text{m}$ ～ $1000\mu\text{m}$ 、さらに好ましくは $30\mu\text{m}$ ～ $500\mu\text{m}$ 、そして最も好ましくは $40\mu\text{m}$ ～ $100\mu\text{m}$ である。膜厚が $20\mu\text{m}$ 以上であれば、微多孔膜の強度が充分であるばかりでなく、ウイルス除去の確実性も充分である。 $1000\mu\text{m}$ を越えると透過性能が低下する傾向にあるので好ましくない。

本発明における微多孔膜の空孔率は、20～90％であることが好ましく、より好ましくは30～85％、最も好ましくは40～80％である。空孔率が20％未満であると透過速度が充分でなく、90％を越えるとウイルス除去の確実性が低下するとともに、微多孔膜の強度が充分でなくなるため好ましくない。

【0022】

本発明の微多孔膜のバブルポイント法で求めた最大孔径は、グロブリン等の生理活性物質の透過性や透過速度の点から10nm以上が好ましく、より好ましくは15nmである。また、バブルポイント法で求めた最大孔径の上限は38nm以下であることが好ましく、より好ましくは35nm以下である。ここで言う最大孔径は、ASTM F316-86に準拠したバブルポイント法で測定した値である。

本発明の微多孔膜の表面にはスキン層が存在しないことが好ましい。スキン層が存在すると、タンパク等の生理活性物質を含有する溶液に含まれる懸濁物質が

膜表面において堆積するため、透過性能の急激な低下が起きる可能性がある。ここで言うスキン層とは、膜表面に隣接して存在し、孔径が膜内部に比べて小さい層を指し、その厚みは通常 $1\ \mu\text{m}$ 以下である。

【0023】

本発明の微多孔膜の透水量は、好ましくは $2 \times 10^{-11} \sim 3 \times 10^{-9}$ であり、更に好ましくは $4 \times 10^{-11} \sim 1.5 \times 10^{-9}$ であり、最も好ましくは $5 \times 10^{-11} \sim 8.5 \times 10^{-10}$ である。該透水量の単位は $\text{m}^3/\text{m}^2/\text{秒}/\text{Pa}$ である。透水量が 2×10^{-11} 以上であれば分離膜として使用し得る十分な透水量が得られることから好ましい。また、微多孔膜の強度の保持、及びヒトパルボウイルス B19 等の小ウイルスの除去の確実性を勘案すると 3×10^{-9} を超える透水量は現実性に乏しい。

【0024】

本発明の微多孔膜は、膜の表面及び細孔表面が親水性であることが好ましい。通常、親水性の度合いは、接触角によって評価することができる。25℃における前進接触角及び後退接触角の平均値が60度以下であることが好ましく、45度以下であることがより好ましく、更に好ましくは30度以下である。また、簡便な評価法としては、微多孔膜を水と接触させた際に、膜の細孔内部に水が自発的に浸透すれば十分な親水性を持つと判断してよい。

【0025】

本発明の微多孔膜の表面及び細孔表面は、免疫グロブリン等のタンパクに対して殆ど吸着性を示さないことが好ましい。吸着性の度合いは、代表的な血漿タンパク質である免疫グロブリンの希薄溶液を濾過させ、濾過元液及び濾液中に含まれるタンパクを吸光度計で定量することで評価できる。100wtppmに希釈したウシ免疫グロブリン溶液を透過させたときの膜1g当りの吸着量が3mg以下であることが好ましく、より好ましくは2mg以下、最も好ましくは1mg以下である。

【0026】

本発明の微多孔膜は、0～55リットル/ m^2 透過時におけるブタパルボウイルス対数除去率が3以上であり、かつ、単量体の占める割合が80wt%以上で

ある 3 wt % ウシ免疫グロブリン溶液を濾過圧力 0.3 MPa で定圧濾過した時の、濾過開始時から 3 時間の積算透過量が 50 リットル/m² 以上であることを満足すればどのような構造の微多孔膜であっても良いが、開孔率が大きい粗大構造層と開孔率が小さい緻密構造層を有し、上記粗大構造層が少なくとも一方の膜表面に存在し、その厚みが 8 μm 以上であり、かつ、該緻密構造層が膜厚全体の 50 % 以上である微多孔膜であって、該粗大構造層と該緻密構造層が一体化している構造の微多孔膜が好ましい。

【0027】

以下に好ましい構造の微多孔膜を説明する。

該微多孔膜において、粗大構造層は少なくとも一方の膜表面に存在し、該粗大構造層の厚みは 8 μm 以上である。好ましくは 10 μm 以上、より好ましくは 12 μm 以上である。

また、緻密構造層の厚みは膜厚全体の 50 % 以上である。緻密構造層の厚みが膜厚全体の 50 % 以上であれば、ウイルス等の除去性能を低下させることなく使用できる。好ましくは 55 % 以上であり、より好ましくは 60 % 以上である。

【0028】

上記粗大構造層は膜厚全体の中で相対的に開孔率が高い部分であり、タンパク溶液等に含まれる懸濁物質に対してプレフィルター機能を発揮することにより膜の処理能力を向上させる。また、上記緻密構造層は膜厚全体の中で相対的に開孔率が小さく、実質的に膜の孔径を規定している部分である。ウイルス等の微小粒子を除去する目的の微多孔膜においては該微粒子の除去機能を有する層である。

【0029】

本発明において空孔率及び開孔率は、いずれも微多孔膜における空隙部分の容積比率に対応するもので基本概念は同じであるが、空孔率は、膜の断面積及び長さから求めた見かけ体積と該膜の質量及び膜素材の真密度から求めた数値であるのに対し、開孔率は、膜の表面に垂直な断面において、該膜の断面積に対する空隙部分が占める面積比率であって、膜の断面の電子顕微鏡写真の画像解析から求められる。本発明においては、開孔率は、膜厚方向に一定の厚み毎に測定され、

膜厚方向における空隙部分の容積比率の変化を調べるために用いられ、測定ของความ精度から厚み $1\ \mu\text{m}$ 毎に測定している。

【0030】

具体的には、開孔率は、微多孔膜の膜表面に垂直な方向の断面の電子顕微鏡写真を厚み方向に厚み $1\ \mu\text{m}$ 毎に分割し、画像処理解析によって各 $1\ \mu\text{m}$ 毎の分割領域において求めた開孔率である。膜厚全体の平均開孔率は各 $1\ \mu\text{m}$ 毎の分割領域において求めた開孔率を膜厚全体で平均して求めた開孔率である。

本発明において、粗大構造層とは、膜表面に隣接して存在する開孔率の大きい層であり、好ましくは開孔率が膜厚全体の平均開孔率 + 2.0 % 以上の層（以下、粗大構造層（C）という。）であり、より好ましくは + 2.5 % 以上の層であり、特に好ましくは + 3.0 % 以上の層である。粗大構造層の開孔率の上限は、膜厚全体の平均開孔率 + 30 % 以下が好ましく、より好ましくは膜厚全体の平均開孔率 + 25 % 以下、特に好ましくは平均開孔率 20 % 以下である。粗大構造層の開孔率が膜厚全体の平均開孔率 + 2.0 % 以上であれば、緻密構造層との構造差も十分に大きく、プレフィルター効果を発現でき、微多孔膜の処理能力を増大させる効果がある。また、粗大構造層の開孔率が膜厚全体の平均開孔率 + 30 % より大きい場合は、粗大構造層の構造が必要以上に粗になり、十分なプレフィルター機能を有しない傾向があり好ましくない。

【0031】

また、粗大構造層は、膜表面から緻密構造層に向かって開孔率が連続的に減少する傾斜構造であることが好ましい。この好ましい理由は、開孔率が連続的に減少するとともに孔径も連続的に小さくなることにより、表面近傍で大きな懸濁物質が除去され、内部に入るにつれて小さな懸濁物質が段階的に除去されることにより、粗大構造層のプレフィルター機能を向上させているものと推察している。開孔率が粗大構造層と緻密構造層の境界で不連続に大きく変化する場合は、境界近傍に懸濁物質が堆積することによって透過速度の低下を招くために好ましくない。ここで言う開孔率が連続的に減少する傾斜構造とは、膜厚方向における全体的な傾向をさしており、構造ムラや測定誤差に起因する開孔率の局所的な多少の逆転はあってもよい。

【0032】

粗大構造層は、開孔率が膜厚全体の平均開孔率+5.0%以上である層を含むことが好ましく、膜厚全体の平均開孔率+8.0%以上の層を含むことが更に好ましい。粗大構造層が、膜厚全体の平均開孔率+5.0%以上の開孔率の層を含む場合は、緻密構造層より十分に大きな孔径の層を有していることを示しており、粗大構造層は十分なプレフィルター機能を発揮することが可能となる。開孔率の最大値を有する層は、膜表面に存在するか、あるいは膜表面近傍に存在することが好ましい。

【0033】

また、該微多孔膜においては、粗大構造層が隣接する膜表面の平均孔径は、少なくともバブルポイント法で求めた最大孔径の2倍以上であることが好ましく、より好ましくは、バブルポイント法で求めた最大孔径の3倍以上である。粗大構造層の隣接する膜表面の平均孔径が、バブルポイント法で求めた最大孔径の2倍以上であれば膜の表面で懸濁物質の堆積が起こることによる透過速度の低下を有意に低減させることができる。該微多孔膜がウイルス除去用に用いられる場合には、粗大構造層の隣接する膜表面の平均孔径は3 μ m以下であることが好ましく、2 μ m以下であることがより好ましい。該平均孔径が3 μ mを超えると、プレフィルター機能が低下する傾向にあり好ましくない。

【0034】

緻密構造層とは、開孔率が小さい層であり、好ましくは開孔率が、膜厚全体の平均開孔率+2.0%未満であって、かつ[膜厚全体の平均開孔率+2.0%未満の層の開孔率の平均値] \pm 2.0%（両端を含む）の範囲内にある層（以下、緻密構造層（D）という。）である。緻密構造層の開孔率が、[膜厚全体の平均開孔率+2.0%未満の層の開孔率の平均値] \pm 2.0%（両端を含む）の範囲内にあるということは、緻密構造層が比較的均質な構造を持っていることを意味し、このことはデプス濾過によってウイルス等を除去する際に重要である。緻密構造層の均質性は高いほど好ましく、開孔率の変動幅は \pm 2.0%の範囲内であることが好ましく、更に好ましくは \pm 1.0%の範囲内である。緻密構造層の構造例としては、国際公開第01/28667号パンフレットに開示されている球晶内

ポイド構造などが好ましく適用できる。

【0035】

また、該微多孔膜において、上記の粗大構造層（C）及び緻密構造層（D）のいずれにも属さない中間的領域が存在しても良い。ここで言う中間的領域とは、開孔率が膜厚全体の平均開孔率+2.0%未満であるが、[膜厚全体の平均開孔率+2.0%未満の層の開孔率の平均値]±2.0%（両端を含む）の範囲内に入らない層に対応する。このような層は、通常は粗大構造層（C）と緻密構造層（D）の境界部分に存在する。

【0036】

また、該微多孔膜は、粗大構造層と緻密構造層が一体化している。この粗大構造層と緻密構造層が一体化しているとは、微多孔膜の製造時に粗大構造層と緻密構造層が、同時に形成されることを言う。この際、粗大構造層と緻密構造層の境界部分に中間的領域が存在しても良い。従って、大孔径の支持体上に比較的小孔径な層をコートすることによって製造される膜や、孔径の異なる膜を重ね合わせた積層膜はこの好ましい微多孔膜には含まれない。コートすることによって製造される膜や、孔径の異なる膜を重ね合わせた積層膜は、二つの層の間で、孔の連結性が低くなったり、孔径が大きく不連続に変化する等が起こり、それが原因で支持体とコート層の間に懸濁物質が堆積しやすいという欠点を有する。

本発明の微多孔膜の典型的な製造方法を以下に説明するが、必ずしも本発明を限定するものではない。

【0037】

本発明の微多孔膜を製造するのに使用される素材としては、通常の圧縮、押出、射出、インフレーション、及びブロー成型に使用される結晶性を有する熱可塑性樹脂が好ましく、ポリエチレン樹脂、ポリプロピレン樹脂、ポリ4-メチル1-ペンテン樹脂等のポリオレフィン樹脂、ポリエチレンテレフタレート樹脂、ポリブチレンテレフタレート樹脂、ポリエチレンテレナフタレート樹脂、ポリブチレンナフタレート樹脂、ポリシクロヘキシレンジメチレンテレフタレート樹脂等のポリエステル樹脂、ナイロン6、ナイロン66、ナイロン610、ナイロン612、ナイロン11、ナイロン12、ナイロン46等のポリアミド樹脂、ポリフ

フッ化ビニリデン樹脂、エチレン／テトラフルオロエチレン樹脂、ポリクロロトリフルオロエチレン樹脂等のフッ素系樹脂、ポレフェニレンエーテル樹脂、及びポリアセタール樹脂等が使用できる。

【0038】

上記の熱可塑性樹脂の中で、ポリオレフィン樹脂やフッ素系樹脂は、耐熱性と成形加工性のバランスが良く好ましく、なかでもポリフッ化ビニリデン樹脂は特に好ましい。ここで言うポリフッ化ビニリデン樹脂とは、基本骨格にフッ化ビニリデン単位を含むフッ素系樹脂を指すものであり、一般にはPVDFの略称で呼ばれる樹脂である。このようなポリフッ化ビニリデン樹脂としては、フッ化ビニリデン(VDF)のホモ重合体や、ヘキサフルオロプロピレン(HFP)、ペンタフルオロプロピレン(PFP)、テトラフルオロエチレン(TFE)、クロロトリフルオロエチレン(CTFE)、及びパーフルオロメチルビニルエーテル(PFMVE)のモノマー群から選んだ1種又は2種のモノマーとフッ化ビニリデン(VDF)との共重合体を使用することが出来る。また、該ホモ重合体及び該共重合体を混合して使用することも出来る。本発明においては、ホモ重合体を30～100wt%含むポリフッ化ビニリデン樹脂を使用すると微多孔膜の結晶性が向上し高強度となるために好ましく、ホモ重合体のみを使用すると更に好ましい。

【0039】

本発明において使用する熱可塑性樹脂の平均分子量は、5万～500万であることが好ましく、より好ましくは10万～200万、更に好ましくは15万～100万である。該平均分子量はゲルパーミエーションクロマトグラフィー(GPC)測定により得られる重量平均分子量を指すものであるが、一般に平均分子量が100万を超えるような樹脂については、正確なGPC測定が困難であるので、その代用として粘度法による粘度平均分子量をあてることが出来る。重量平均分子量が5万より小さいと、溶融成形の際のメルトテンションが小さくなり成形性が悪くなったり、膜の力学強度が低くなったりするので好ましくない。重量平均分子量が500万を超えると、均一な溶融混練が難しくなるために好ましくない。

【0040】

本発明において使用する熱可塑性樹脂のポリマー濃度は、熱可塑性樹脂及び可塑剤を含む組成物中20～90wt%が好ましく、より好ましくは30～80wt%、そして最も好ましくは35～70wt%である。ポリマー濃度が20wt%未満になると、製膜性が低下する、十分な力学強度が得られない等の不都合が発生する。また、ウイルス除去用の膜としては、得られる微多孔膜の孔径が大きくなりウイルス除去性能が不十分となる。ポリマー濃度が90wt%を越えると、得られる微多孔膜の孔径が小さくなりすぎるとともに、空孔率が小さくなるため、透過速度が低下し好ましくない。

【0041】

本発明において使用する可塑剤としては、微多孔膜を製造する組成で熱可塑性樹脂と混合した際に樹脂の結晶融点以上において均一溶液を形成しうる不揮発性溶媒を用いる。ここでいう不揮発性溶媒とは、大気圧下において250℃以上の沸点を有するものである。可塑剤の形態は、概ね常温20℃において、液体であっても固体であっても差し支えない。また、熱可塑性樹脂との均一溶液を冷却した際に、常温以上の温度において熱誘起型固液相分離点を持つような、いわゆる固液相分離系の可塑剤を用いることが、ウイルス除去に用いられるような小孔径かつ均質な緻密構造層を有する膜を製造する上で好ましい。可塑剤の中には、熱可塑性樹脂との均一溶液を冷却した際に、常温以上の温度において熱誘起型液液相分離点を有するものもあるが、一般に、液液相分離系の可塑剤を用いた場合は、得られた微多孔膜は大孔径化する傾向がある。ここで用いられる可塑剤は単品あるいは複数の物質の混合物であっても良い。

【0042】

熱誘起型固液相分離点を測定する方法は、熱可塑性樹脂と可塑剤を含む所定濃度の組成物を予め溶融混練したものを試料として用い、熱分析(DSC)により該樹脂の発熱ピーク温度を測定することにより求めることができる。また、該樹脂の結晶化点を測定する方法は、予め該樹脂を溶融混練したものを試料として用い、同様に熱分析により求めることができる。

ウイルス除去に用いられるような小孔径かつ均質な緻密構造層を有する膜を製

造する際に好ましく可塑剤としては、国際公開第01/28667号パンフレットに開示されている可塑剤が挙げられる。即ち、下記の式で定義する組成物の相分離点降下定数が0～40℃である可塑剤であり、好ましくは1～35℃の可塑剤、さらに好ましくは5～30℃の可塑剤である。相分離点降下定数が40℃を超えると、孔径の均質性や強度が低下してしまうために好ましくない。

$$\alpha = 100 \times (T_c^0 - T_c) \div (100 - C)$$

(式中、 α は相分離温度降下定数(℃)、 T_c^0 は熱可塑性樹脂の結晶化温度(℃)、 T_c は組成物の熱誘起固液相分離点(℃)、 C は組成物中の熱可塑性樹脂の濃度(wt%)を表す。)

【0043】

例えば熱可塑性樹脂としてポリフッ化ビニリデン樹脂を選択した場合には、フタル酸ジシクロヘキシル(DCHP)、フタル酸ジアミル(DAP)、リン酸トリフェニル(TPP)、リン酸ジフェニルクレジル(CDP)、リン酸トリクレジル(TCP)等が特に好ましい。

本発明において、熱可塑性樹脂と可塑剤を含む組成物を均一溶解させる第一の方法は、該樹脂を押出機等の連続式樹脂混練装置に投入し、樹脂を加熱溶融させながら任意の比率で可塑剤を導入してスクリュウ混練することにより、均一溶液を得る方法である。投入する樹脂の形態は、粉末状、顆粒状、ペレット状の何れでも良い。また、このような方法によって均一溶解させる場合は、可塑剤の形態は常温液体であることが好ましい。押出機としては、単軸スクリュウ式押出機、二軸異方向スクリュウ式押出機、二軸同方向スクリュウ式押出機等が使用できる。

【0044】

熱可塑性樹脂と可塑剤を含む組成物を均一溶解させる第二の方法は、ヘンシェルミキサー等の攪拌装置を用いて、樹脂と可塑剤を予め混合して分散させ、得られた組成物を押出機等の連続式樹脂混練装置に投入して溶融混練することにより、均一溶液を得る方法である。投入する組成物の形態については、可塑剤が常温液体である場合はスラリー状とし、可塑剤が常温固体である場合は粉末状や顆粒状等とすれば良い。

【0045】

熱可塑性樹脂と可塑剤を含む組成物を均一溶解させる第三の方法は、ブラベンダーやミル等の簡易型樹脂混練装置を用いる方法や、その他のバッチ式混練容器内で熔融混練する方法である。該方法によれば、バッチ式の工程となるため生産性は良好とは言えないが、簡易でかつ柔軟性が高いという利点がある。

本発明において、熱可塑性樹脂と可塑剤を含む組成物を熱可塑性樹脂の結晶融点以上の温度に加熱均一溶解させた後、Tダイやサーキュラーダイ、環状紡口の吐出口から平膜状、中空糸状の形状に押出した後に、冷却固化させて膜を成形する((a)の工程)。(a)の工程の冷却固化させて成型する工程において、緻密構造層を形成すると共に膜表面に隣接して粗大構造層を形成する。

【0046】

本発明においては、均一に加熱溶解した熱可塑性樹脂と可塑剤を含む組成物を吐出口から吐出させ、下記(2)式に定義するドラフト比が1以上6以下となるような引取速度で該膜を引取りながら、該熱可塑性樹脂に対して部分的な溶解性を有する不揮発性液体を、該温度が100℃以上に加熱された状態で、膜の一方の表面に接触させ、他方の膜表面を冷却することによって粗大構造層と緻密構造層を形成させる。

$$\text{ドラフト比} = (\text{膜の引取速度}) / (\text{組成物の吐出口における吐出速度}) \quad (2)$$

【0047】

上記のドラフト比は、好ましくは1.5以上5以下、より好ましくは1.5以上4以下である。特に小孔径の膜においてはドラフト比を小さくすることが望ましい。ドラフト比が1未満では膜にテンションがかからないために成形性が低下し、6を超える場合は、膜が引伸ばされるために、十分な厚みの粗大構造層を形成させることが難しい。ここで言う組成物の吐出口における吐出速度は次式で与えられる。

$$\text{組成物の吐出口における吐出速度} = (\text{単位時間当りに吐出される組成物の体積}) / (\text{吐出口の面積})$$

【0048】

吐出速度の好ましい範囲は1～60m/分であり、より好ましくは3～40m

／分である。吐出速度が1 m／分未満の場合は、生産性が低下することに加えて、吐出量の変動が大きくなる等の問題が発生する。反対に、吐出速度が60 m／分を超える場合は、吐出量が多いために吐出口で乱流が発生し、吐出状態が不安定になる場合がある。

引取速度は吐出速度に合わせて設定することが出来るが、好ましくは1～200 m／分であり、より好ましくは3～150 m／分である。引取速度が1 m／分未満の場合は、生産性、成形性が低下し、引取速度が200 m／分を超える場合は、冷却時間が短くなる、膜にかかるテンションが大きくなることによって膜の断裂が起き易くなる。

【0049】

粗大構造層を形成させる好ましい方法は、熱可塑性樹脂と可塑剤を含む組成物を押出し口から平膜状もしくは中空糸状の膜に押出して形成された未硬化の膜の一方の表面を、熱可塑性樹脂に対して部分的な溶解性を持つ不揮発性液体に接触させる方法である。この場合、接触液体の膜内部への拡散と熱可塑性樹脂の部分的な溶解によって粗大構造層が形成される。ここで言う熱可塑性樹脂に対して部分的な溶解性を持つ液体とは、50 wt %の濃度で熱可塑性樹脂と混合した際に100℃以上の温度で初めて均一溶液を形成しうる液体であって、100℃以上250℃以下の温度で均一溶液を形成しうる液体が好ましく、120℃以上200℃以下の温度で均一溶液を形成しうる液体が更に好ましい。100℃未満の温度で均一溶解する液体を接触液体として使用した場合は、熱可塑性樹脂と可塑剤を含む組成物溶液の冷却固化を妨げるために成形性が低下したり、粗大構造層が必要以上に厚くなったり、あるいは孔径が大きくなり過ぎる等の不都合が発生する場合がある。250℃未満の温度で均一溶液を形成できない液体の場合は、熱可塑性樹脂に対する溶解性が低いために十分な厚みの粗大構造層を形成させることが難しい。また、ここで言う不揮発性の液体とは、101325 Paにおける沸点が250℃を超える液体である。

【0050】

例えば、熱可塑性樹脂としてポリフッ化ビニリデン樹脂を選択した場合には、エステル鎖の炭素鎖長が7以下のフタル酸エステル類、アジピン酸エステル類、

セバシン酸エステル類、エステル鎖の炭素鎖長が8以下のリン酸エステル類、クエン酸エステル類等が好適に使用でき、特にフタル酸ジヘプチル、フタル酸ジブチル、フタル酸ジエチル、フタル酸ジメチル、アジピン酸ジブチル、セバシン酸ジブチル、リン酸トリ(2-エチルヘキシル)、リン酸トリブチル、アセチルクエン酸トリブチル等が好適に使用できる。

【0051】

但し、例外的にエステル鎖にフェニル基、クレジル基、シクロヘキシル基等の環状構造を有する可塑剤、即ちフタル酸ジシクロヘキシル(DCHP)、フタル酸ジアミル(DAP)、リン酸トリフェニル(TPP)、リン酸ジフェニルクレジル(CDP)、リン酸トリクレジル(TCP)等は粗大構造層を形成させる能力が小さく好ましくない。

また、粗大構造層を導入させるために使用される接触液体の温度は100℃以上、好ましくは120℃以上、熱可塑性樹脂と可塑剤の均一溶液の温度以下、更に好ましくは130℃以上、熱可塑性樹脂と可塑剤の均一溶液の温度-10℃以下である。該接触液体の温度が100℃未満である場合は、熱可塑性樹脂に対する溶解性が低いために十分な厚みの粗大構造層を形成することが難しくなる傾向にある。熱可塑性樹脂と可塑剤の均一溶液の温度を超える場合には、成形性が低下する。

【0052】

微多孔膜の片面のみに粗大構造層を導入する場合、緻密構造層側に相当する他方の表面の冷却方法は従来の方法に従うことが出来る。即ち、熱伝導体に接触させて冷却することにより行う。熱伝導体としては、金属、水、空気、あるいは可塑剤自身が使用できる。具体的には、熱可塑性樹脂と可塑剤を含む均一溶液をTダイ等を介してシート状に押し出し、金属製のロールに接触冷却させ、かつロールと接触しない側の膜面を熱可塑性樹脂に対して部分的な溶解性を持つ不揮発性の液体に接触させることによって粗大構造層を導入する方法が可能である。また、樹脂と可塑剤の均一溶液をサーキュラーダイや環状紡口等を介して円筒状ないし中空糸状に押し出し、該円筒ないし中空糸の内側に熱可塑性樹脂に対して部分的な溶解性を持つ不揮発性の液体を通すことによって内表面側に粗大構造層を形

成させ、外側を水などの冷却媒体に接触させて冷却する方法も可能である。

【0053】

微多孔膜の両面に粗大構造層を導入する場合は、熱可塑性樹脂と可塑剤を含む均一溶液をTダイやサーキュラーダイ環状紡口等を介して所定の形状に押出し、溶液の両面に熱可塑性樹脂に対して部分的な溶解性を持つ不揮発性の液体を接触させて粗大構造層を形成させた後冷却固化させる。この際の冷却方法は従来の方法に従うことができる。熱可塑性樹脂に対して部分的な溶解性を持つ不揮発性の液体を接触させてから冷却を開始するまでの時間が長くなると、成型性が低下する、膜の強度が低下する等の不都合が発生するため、接触液体を接触させてから冷却を開始するまでの時間は30秒以下が好ましく、より好ましくは20秒以下、特に好ましくは10秒以下である。

【0054】

本発明の微多孔膜の製造方法において、小孔径で均質な緻密構造層を形成させるには、冷却固化させる際の冷却速度を十分に速くすることが好ましい。冷却速度は50℃/分以上が好ましく、より好ましくは100～1×10⁵℃/分、さらに好ましくは200～2×10⁴℃/分である。具体的な方法としては金属製の冷却ロールや水に接触させる方法が好適に用いられるが、特に、水に接触させる方法が、水の蒸発によって急速な冷却が達成させえるために好ましい方法である。

【0055】

該可塑剤の実質的な部分を除去する工程(b)においては、可塑剤を除去するために抽出溶剤を使用する。抽出溶剤は熱可塑性樹脂に対して貧溶媒であり、かつ可塑剤に対して良溶媒であり、沸点が微多孔膜の融点より低いことが好ましい。このような抽出溶剤としては、例えば、ヘキサンやシクロヘキサン等の炭化水素類、塩化メチレンや1,1,1-トリクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、エタノールやイソプロパノール等のアルコール類、ジエチルエーテルやテトラヒドロフラン等のエーテル類、アセトンや2-ブタノン等のケトン類、あるいは水が挙げられる。

【0056】

本発明において、可塑剤を除去する第一の方法は、抽出溶剤が入った容器中に所定の大きさに切り取った微多孔膜を浸漬し十分に洗浄した後に、付着した溶剤を風乾させるかまたは熱風によって乾燥させることにより行う。この際、浸漬の操作や洗浄の操作を多数回繰り返して行うと微多孔膜中に残留する可塑剤が減少するので好ましい。また、浸漬、洗浄、乾燥の一連の操作中に微多孔膜の収縮を抑えるために、微多孔膜の端部を拘束することが好ましい。

【0057】

可塑剤を除去する第二の方法は、抽出溶剤で満たされた槽の中に連続的に微多孔膜を送り込み、可塑剤を除去するのに十分な時間をかけて槽中に浸漬し、しかる後に付着した溶剤を乾燥させることにより行う。この際、槽内部を多段分割することにより濃度差がついた各槽に順次膜を送り込む多段法や、膜の走行方向に対し逆方向から抽出溶剤を供給して濃度勾配をつけるための向流法のような公知の手段を適用すると、抽出効率が高められ好ましい。第一、第二の方法においては、何れも可塑剤を微多孔膜から実質的に除去することが重要である。実質的に除去するとは、分離膜としての性能を損なわない程度に膜中の可塑剤を除去することを指し、微多孔膜中に残存する可塑剤の量は1wt%以下となることが好ましく、さらに好ましくは100質量ppm以下である。微多孔膜中に残存する可塑剤の量は、ガスクロマトグラフィや液クロマトグラフィ等で定量することができる。また、抽出溶剤の温度を、該溶剤の沸点未満の温度、好ましくは沸点-5℃以下の範囲内で加温すると、可塑剤と溶剤との拡散を促進することができるので抽出効率を高められ更に好ましい。

【0058】

本発明においては、可塑剤を除去する工程の前あるいは後、あるいは両方において、微多孔膜に加熱処理を施すと、可塑剤を除去した際の微多孔膜の収縮の低減、微多孔膜の強度の向上、及び耐熱性の向上といった効果が得られる。加熱処理の方法としては、熱風中に微多孔膜を配して行う方法、熱媒中に微多孔膜を浸漬して行う方法、または加熱温調した金属製のロール等に微多孔膜を接触させて行う方法がある。加熱処理において、寸法を固定した状態で行うと、特に微細な孔の閉塞を防ぐことができるために好ましい。

【0059】

加熱処理の温度は、目的や熱可塑性樹脂の融点によって変化するが、ウイルス除去用途に使用するフッ化ビニリデン膜の場合は、121～175℃が好ましく、125～170℃であることがより好ましい。121℃は一般的な高圧蒸気滅菌で用いられる温度であり、この温度以上で加熱処理を行えば高圧蒸気滅菌の際の収縮や変形を防ぐことが出来る。175℃を超えると、フッ化ビニリデンの融点に近いために、加熱処理中に膜が破断する、細孔が潰れる等の不都合が発生する可能性がある。

【0060】

物理的強度に優れた疎水性樹脂からなる微多孔膜は、高い濾過圧に耐えうる反面、タンパク質等の吸着、膜の汚染や目詰まり等が生じやすく、透過速度の急激な低下を引き起こす。そのため、タンパク等の吸着による閉塞を防ぐための、膜への親水性の付与は必須である。本発明の製造方法においては、グラフト重合法によって疎水性膜の孔表面に親水性官能基を導入し、タンパク等の吸着性を低減する。

【0061】

グラフト重合法とは、電離性放射線や化学反応等の手段によって高分子微多孔膜にラジカルを生成させ、そのラジカルを開始点として、該膜にモノマーをグラフト重合させる反応である。

本発明において、高分子微多孔膜にラジカルを生成させるためにはいかなる手段も採用しうるが、膜全体に均一なラジカルを生成させるためには、電離性放射線の照射が好ましい。電離性放射線の種類としては、 γ 線、電子線、 β 線、中性子線等が利用できるが、工業規模での実施には電子線または γ 線が最も好ましい。電離性放射線はコバルト60、ストロンチウム90、およびセシウム137などの放射性同位体、X線撮影装置、電子線加速器および紫外線照射装置等により得られる。

【0062】

電離性放射線の照射線量は、1 kGy 以上 1000 kGy 以下が好ましく、より好ましくは 2 kGy 以上 500 kGy 以下、最も好ましくは 5 kGy 以上 20

0 kGy 以下である。1 kGy 未満ではラジカルが均一に生成せず、1000 kGy を越えると膜強度の低下を引き起こすことがある。

グラフト重合法は一般に膜にラジカルを生成した後、ついでそれを反応性化合物と接触させる前照射法と、膜を反応性化合物と接触させた状態で膜にラジカルを生成させる同時照射法に大別される。本発明においては、いかなる方法も適用しうるが、オリゴマーの生成が少ない前照射法が好ましい。

【0063】

本発明においては、反応性化合物として1個のビニル基を有する親水性ビニルモノマーと、必要に応じて架橋剤を用い、ラジカルを生成した高分子微多孔膜に接触させる。該接触させる方法は気相でも液相でも行うことができるが、グラフト反応が均一にすすむ液相で接触させる方法が好ましい。グラフト反応をさらに均一に進めるために、1個のビニル基を有する親水性ビニルモノマーをあらかじめ溶媒中に溶解させてから、架橋剤を用いる場合は該親水性ビニルモノマーと架橋剤をあらかじめ溶媒中に溶解させてから、高分子微多孔膜と接触させることが好ましい。

【0064】

上記したように、本発明の親水性微多孔膜は、高分子微多孔膜に、1個のビニル基を有する親水性ビニルモノマーをグラフト重合し、細孔表面に親水性を付与し、タンパク質等の生理活性物質の吸着を低減させる。本発明における1個のビニル基を有する親水性ビニルモノマーとは、大気圧下で、25℃の純水に1容量%混合させた時に均一溶解する1個のビニル基を有するモノマーである。該親水性ビニルモノマーとしては、例えば、ヒドロキシプロピルアクリレート、ヒドロキシブチルアクリレート等のヒドロキシ基を有する、もしくはその前駆体となる官能基を有するビニルモノマー、ビニルピロリドン等のアミド結合を有するビニルモノマー、アクリルアミド等のアミノ基を有するビニルモノマー、ポリエチレングリコールモノアクリレート等のポリエチレングリコール鎖を有するビニルモノマー、メタクリル酸トリエチルアンモニウムエチル等のアニオン交換基を有するビニルモノマー、メタクリル酸スルホプロピル等のカチオン交換基を有するビニルモノマー等が挙げられる。中でも、1個以上のヒドロキシ基、あるいはそ

の前駆体となる官能基を有するビニルモノマーが、タンパク質溶液の透過性が最も高いため、好ましい。具体的には、ヒドロキシプロピルアクリレート、2-ヒドロキシエチルメタクリレート等のアクリル酸又はメタクリル酸と多価アルコールのエステル類、アリルアルコール等の不飽和結合を有するアルコール類、および酢酸ビニル、プロピオン酸ビニル等のエノールエステル類等が挙げられる。

【0065】

2個以上のビニル基を有するビニルモノマーは、たとえ親水性であっても共重合することにより親水性の散漫層が架橋され、タンパクの透過性を低下させる傾向があることからタンパクの透過性の点からは好ましくないが、膜同士の固着を抑制させる、膜からの溶出を低減させる等の効果があることから架橋剤として必要に応じて使用することが可能である。

架橋剤として使用する2個以上のビニル基を有するビニルモノマーは、タンパクの透過性の観点から、親水性架橋剤であることが好ましい。親水性架橋剤とは、大気圧下で、25℃の純水に1容量%混合させた時に均一溶解する、ビニル基を2個以上有するモノマーである。

【0066】

これらの架橋剤、つまり2個以上のビニル基を有するビニルモノマーを使用する場合は、1個のビニル基を有する親水性ビニルモノマーに対して10mol%以下の割合で用いて共重合させる。好ましくは0.01~10mol%、更に好ましくは0.01~7mol%、最も好ましくは0.01~5mol%である。10mol%を越えるとタンパクの透過性が充分ではない。

本発明において使用する架橋剤は、数平均分子量200以上、2000以下であることが好ましく、より好ましくは数平均分子量250以上、1000以下、最も好ましくは数平均分子量300以上、600以下である。架橋剤の数平均分子量が200以上、2000以下であることがタンパク質溶液の透過速度の点から好ましい。

【0067】

本発明で用いられる架橋剤、つまり2個以上のビニル基を有するビニルモノマーの具体例としては、例えば、エチレングリコールジメタクリレート、ポリエチ

レングリコールジメタクリレート、エチレングリコールジアクリレート、ポリエチレングリコールジアクリレート等が挙げられ、それ以外の2個以上のビニル基を有するビニルモノマーとしては、ジビニルベンゼン誘導体、トリメチロールプロパントリメタクリレートのような3個の反応性基を有する架橋剤も用いることが出来る。これらの架橋剤は2種類以上の混合物も用いることが出来るが、親水性であることが好ましい。特にポリエチレングリコールジアクリレートがタンパク透過性の点から好ましい。

【0068】

1個のビニル基を有する親水性ビニルモノマー、および必要に応じて用いる架橋剤を溶解する溶媒としては、均一溶解できるものであれば特に限定されない。このような溶媒として、例えば、エタノールやイソプロパノール、*t*-ブチルアルコール等のアルコール類、ジエチルエーテルやテトラヒドロフラン等のエーテル類、アセトンや2-ブタノン等のケトン類、水、あるいはそれらの混合物等が挙げられる。

【0069】

1個のビニル基を有する親水性ビニルモノマー、および必要に応じて用いる架橋剤を溶解させる際の濃度は、3容量%から30容量%が好ましく、より好ましくは3容量%から20容量%、最も好ましくは3容量%から15容量%である。3容量%以上の濃度であれば十分な親水性が得られ好ましい。30容量%を越えると親水化層によって孔が埋まる場合があり、透過性能が低下する傾向があり好ましくない。

【0070】

グラフト重合時に用いる、1個のビニル基を有する親水性ビニルモノマー、および必要に応じて用いる架橋剤を溶媒に溶解させた反応液の量は、高分子微多孔膜1gに対して $1 \times 10^{-5} \text{m}^3 \sim 1 \times 10^{-3} \text{m}^3$ が好ましい。反応液の量が $1 \times 10^{-5} \text{m}^3 \sim 1 \times 10^{-3} \text{m}^3$ であれば均一性が充分な膜が得られる。

グラフト重合時の反応温度は、一般的に20℃～80℃で行われるが、特に限定されるものではない。

【0071】

本発明は、疎水性微多孔膜に最適な親水化層を導入し、高いタンパク透過性を実現する。そのために、疎水性微多孔膜にグラフトされるグラフト率は、好ましくは3%以上、50%以下、さらに好ましくは4%以上、40%以下、最も好ましくは6%以上、30%以下である。グラフト率が3%未満であると膜の親水性が不足し、タンパク質の吸着に伴う透過速度の急激な低下を引き起こす。50%を越えると、比較的小さな孔が親水化層によって埋まってしまい、十分な透過速度が得られない。ここで言うグラフト率とは、以下の式で定義される値である。

$$\text{グラフト率 (\%)} = 100 \times \{ (\text{グラフト後の膜質量} - \text{グラフト前の膜質量}) / \text{グラフト前の膜質量} \}$$

【0072】

本発明の微多孔膜を構成する組成物には、さらに目的に応じて、酸化防止剤、結晶核剤、帯電防止剤、難燃剤、滑剤、紫外線吸収剤等の添加剤を混合しても差し支えない。

本発明の微多孔膜は、ウイルスや細菌等の除去、濃縮、または培地等に利用できる医用分離膜、薬液や処理水等から微粒子を除去する産業プロセス用フィルター、油水分離や液ガス分離用の分離膜、上下水の浄化を目的とする分離膜、リチウムイオン電池等のセパレーター、及びポリマー電池用の固体電解質支持体等の広範囲な用途に利用できるものである。

【0073】

【実施例】

以下、実施例により本発明を詳細に説明する。実施例において示される試験方法は次の通りである。

(1) 中空糸の外径、内径、膜厚

中空糸形状の微多孔膜の外径、内径は、該膜の垂直切断面を実体顕微鏡（モリテックス（株）製 SCOPEMAN503）を使用して210倍の倍率で撮影することで求めた。膜厚は中空糸の外直径と内直径との差の1/2として計算した。

(2) 空孔率

微多孔膜の体積と質量を測定し、得られた結果から次式を用いて気孔率を計算

した。

$$\text{空孔率 (\%)} = (1 - \text{質量} / (\text{樹脂の密度} \times \text{体積})) \times 100$$

【0074】

(3) 透水量

定圧デッドエンド濾過による温度 25℃ の純水の透過量を測定し、膜面積、濾過圧力 (0.1 MPa)、及び濾過時間より、次式の通りに計算して透水量とした。

$$\text{透水量 (m}^3/\text{m}^2/\text{秒/Pa)} = \text{透過量} \div (\text{膜面積} \times \text{差圧} \times \text{濾過時間})$$

(4) 最大孔径

ASTM F316-86 に準拠したバブルポイント法より求まるバブルポイント (Pa) を最大孔径 (nm) として換算した。膜を浸漬する試験液として表面張力が 12 mN/m の炭化フッ素液体 (住友スリーエム社製 パーフルオロカーボンクーラント FX-3250 商品名) を用いた。

【0075】

(5) 微多孔膜の構造観察

適当な大きさに切り取った微多孔膜を導電性両面テープにより試料台に固定し、金コーティングを施して検鏡用試料とした。高分解能走査型電子顕微鏡装置 (HRSEM) (日立製作所 (株) 製 S-900) を用い、加速電圧 5.0 kV、及び所定倍率で微多孔膜の表面及び断面の構造観察を行った。

(6) 開孔率、平均開孔率

開孔率は、微多孔膜の断面構造の観察結果を厚み方向に厚み 1 μm 毎に分割し、画像処理解析によって各分割領域において空隙が占める面積分率として求めた。このときの電子顕微鏡撮影は倍率 15000 倍で行った。平均開孔率は膜厚全体について測定した開孔率の平均値である。

【0076】

(7) 粗大構造層の厚み。緻密構造層の膜厚全体に占める割合

上記の開孔率の測定において、各分割領域が本文に定義する緻密構造層及び粗大構造層の定義に合致するかを判定した。即ち、粗大構造層は、膜表面に隣接して存在し、厚み方向に測定した開孔率が膜厚全体における開孔率の平均値より 2

． 0%以上大きい連続した領域であり、緻密構造層は、粗大構造部分以外の領域において、厚み方向に測定した開孔率が粗大構造層を除いた領域の開孔率の平均値に対して $\pm 2.0\%$ 未満の範囲内にある領域である。緻密構造部分の膜厚全体に占める割合は、合致する分割領域の厚みの和を全体の膜厚で割った値である。

(8) 粗大構造層側表面の平均孔径

粗大構造層側表面の構造観察結果から、画像処理解析によって、表面に存在する孔の数と面積を計測し、孔を真円と仮定して孔1個当りの平均面積から円相当径を求めた。この円相当径を粗大構造層側表面の平均孔径とした。このときの電子顕微鏡（日立製作所（株）製 S-900）撮影は倍率6000倍で行った。

【0077】

(9) 3wt%ウシ免疫グロブリン溶液の透過量及び透過速度

ウシ免疫グロブリン溶液は、5%ウシ免疫グロブリン溶液（Life Technology社製）を、日本薬局方の生理食塩液（大塚製薬（株）製）で希釈して3wt%とし、さらに微多孔膜（旭化成（株）製、PLANOVA35N）で前濾過して夾雑物を除いたものを濾過元液として用いた。該濾過元液中のウシ免疫グロブリンの分子量分布を液体クロマトグラフィー（東ソー社製 CCP&8020シリーズ、アマシャムバイオサイエンス社製 Superdex 200 HR10/30）を用いて測定した結果、2量体以上の多量体の占める割合は14wt%であった。該濾過元液を、調製した微多孔膜（有効膜面積 0.001m^2 ）を用いて、濾過圧力 0.3MPa 、濾過温度 25°C の条件で定圧デッドエンド濾過を行い、濾過開始時から5分間の平均透過速度（リットル/ m^2/h ）、濾過開始後55分経過時からの5分間の平均透過速度（リットル/ m^2/h ）、及び濾過開始時から3時間の積算透過量（リットル/ $\text{m}^2/3\text{h}$ ）を測定した。

【0078】

(10) プタパルボウイルスの対数除去率

濾過元液として、5%牛胎児血清（Upstate社製）を含むダルベッコMEM培地溶液（日本生物医薬研究所製）で培養したESK細胞（プタ腎臓細胞）に、プタパルボウイルスを感染させた時の培養上清を微多孔膜（旭化成（株）製

、PLANOVA 35N) で前濾過したものをを用いた。該濾過元液を、調製した微多孔膜 (有効膜面積 0.001 m^2) を用いて、濾過圧力 0.3 MPa 、濾過温度 25°C の条件で定圧デッドエンド濾過を行った。濾液は 5 ml ($5\text{ リットル}/\text{m}^2$) 毎に 11 フラクションを採取した。濾過開始時から $55\text{ リットル}/\text{m}^2$ 濾過時におけるブタパルボウイルス対数除去率の測定には、各フラクションから 1 ml ずつ採取し混合して得られた混合濾液を用いた。濾過元液、該混合濾液、最初のフラクション濾液、および最後のフラクション濾液中のブタパルボウイルス濃度の測定は、それぞれの液をESK細胞に加えて10日間培養した後、ニワトリ新鮮赤血球 (日本バイオテスト研究所製) の凝集反応を利用して、TCID₅₀ 測定法により行った。

【0079】

〔実施例1〕

ポリフッ化ビニリデン樹脂 (SOLVAY社製、SOFEF 1012、結晶融点 173°C) $47\text{ wt}\%$ 、フタル酸ジシクロヘキシル (大阪有機化学工業 (株) 製 工業品) $53\text{ wt}\%$ からなる組成物を、ヘンシェルミキサーを用いて 70°C で攪拌混合した後、冷却して粉体状としたものをホッパーより投入し、二軸押出機 (東洋精機 (株) 製 ラボプラストミル MODEL 50C 150) を用いて 210°C で熔融混合し均一溶解した。続いて、中空内部に温度が 130°C のフタル酸ジブチル (三建化工 (株) 製) を $8\text{ ml}/\text{分}$ の速度で流しつつ、内直径 0.8 mm 、外直径 1.1 mm の環状オリフィスからなる紡口より吐出速度 $17\text{ m}/\text{分}$ で中空糸状に押し出し、 40°C に温調された水浴中で冷却固化させて、 $60\text{ m}/\text{分}$ の速度でカセに巻き取った (ドラフト比 3.5 倍)。その後、 99% メタノール変性エタノール (今津薬品工業 (株) 製 工業品) でフタル酸ジシクロヘキシル及びフタル酸ジブチルを抽出除去し、付着したエタノールを水で置換した後、水中に浸漬した状態で高圧蒸気滅菌装置 (平山製作所 (株) 製 HV-85) を用いて 125°C の熱処理を1時間施した。その後、付着した水をエタノールで置換した後、オープン中で 60°C の温度で乾燥することにより中空糸状の微多孔膜を得た。抽出から乾燥にかけての工程では、収縮を防止するために膜を定長状態に固定して処理を行った。

【0080】

続いて、上記の微多孔膜に対し、グラフト法による親水化処理を行った。反応液は、ヒドロキシプロピルアクリレート（東京化成（株）製 試薬グレード）を8容量%となるように、3-ブタノール（純正科学（株）試薬特級）の25容量%水溶液に溶解させ、40℃に保持した状態で、窒素バブリングを20分間行ったものを用いた。まず、窒素雰囲気下において、該微多孔膜をドライアイスで-60℃に冷却しながら、 ^{60}Co を線源として γ 線を、100kGy照射した。照射後の膜は、13.4Pa以下の減圧下に15分間静置した後、上記反応液と該膜を40℃で接触させ、1時間静置した。その後、膜をエタノールで洗浄し、60℃真空乾燥を4時間行い、微多孔膜を得た。得られた膜は水に接触させたときに自発的に細孔内に水が浸透することを確認した。この膜について3wt%ウシ免疫グロブリン溶液の透過能及びブタパルボウイルスの除去能を評価した結果、表1に示すように高い性能を示した。

【0081】

[実施例2]

ポリフッ化ビニリデン樹脂（SOLVAY社製、SOFEF1012、結晶融点173℃）49wt%、フタル酸ジシクロヘキシル（大阪有機化学工業（株）製 工業品）51wt%の組成としたこと以外は実施例1に従って微多孔膜を調製した。得られた膜の性能を評価した結果、表1に示すように高い性能を示した。

【0082】

[比較例1]

ポリフッ化ビニリデン樹脂（SOLVAY社製、SOFEF1012、結晶融点173℃）44wt%、フタル酸ジシクロヘキシル（大阪有機化学工業（株）製 工業品）56wt%からなる組成物を、ヘンシェルミキサーを用いて70℃で攪拌混合した後、冷却して粉体状としたものをホッパーより投入し、二軸押出機（東洋精機（株）製 ラボプラストミル MODEL 50C 150）を用いて210℃で熔融混合し均一溶解した。続いて、中空内部に温度が130℃のフタル酸ジヘプチル（三建化工（株）製）を7ml/分の速度で流しつつ、内直

径 0.8 mm、外直径 1.2 mm の環状オリフィスからなる紡口より吐出速度 17 m/分で中空糸状に押し出し、40℃に温調された水浴中で冷却固化させて、60 m/分の速度でカセに巻き取った（ドラフト比 5 倍）。その後、99%メタノール変性エタノール（今津薬品工業（株）製 工業品）でフタル酸ジシクロヘキシル及びフタル酸ジブチルを抽出除去し、付着したエタノールを水で置換した後、水中に浸漬した状態で高圧蒸気滅菌装置（平山製作所（株）製 HV-85）を用いて 125℃の熱処理を 1 時間施した。その後、付着した水をエタノールで置換した後、オープン中で 60℃の温度で乾燥することにより中空糸状の微多孔膜を得た。抽出から乾燥にかけての工程では、収縮を防止するために膜を定長状態に固定して処理を行った。

【0083】

続いて、上記の微多孔膜に対し、グラフト法による親水化処理を行った。反応液は、ヒドロキシプロピルアクリレート（東京化成（株）製 試薬グレード）とポリエチレングリコールジメタクリレート（Aldrich 社製 平均分子量 550）を、それぞれ 1.1 容量%及び 0.6 容量%となるように、3-ブタノール（純正科学（株）試薬特級）の 25 容量%水溶液に溶解させ、40℃に保持した状態で、窒素バブリングを 20 分間行ったものを用いた。まず、窒素雰囲気下において、該微多孔膜をドライアイスで -60℃に冷却しながら、 ^{60}Co を線源として γ 線を、100 kGy 照射した。照射後の膜は、13.4 Pa 以下の減圧下に 15 分間静置した後、上記反応液と該膜を 40℃で接触させ、1 時間静置した。その後、膜をエタノールで洗浄し、60℃真空乾燥を 4 時間行い、微多孔膜を得た。得られた膜は水に接触させたときに自発的に細孔内に水が浸透することを確認した。この膜について 3 wt% ウシ免疫グロブリン溶液の透過能及びブタパルボウイルスの除去能を評価した結果、表 1 に示すようにブタパルボウイルスの除去能が低かった。

【0084】

[比較例 2]

ポリフッ化ビニリデン樹脂（SOLVAY 社製、SOFEF 1012、結晶融点 173℃）47 wt%、フタル酸ジシクロヘキシル（大阪有機化学工業（株）

製工業品) 53wt%の組成としたこと、内直径0.8mm、外直径1.2mmの環状オリフィスからなる紡口より吐出速度5.5m/分で中空糸状に押し出し、40℃に温調された水浴中で冷却固化させて、60m/分の速度でカセに巻き取った(ドラフト比10.9倍)以外は比較例1に従って微多孔膜を調製した。得られた膜の性能を評価した結果、表1に示すように3wt%ウシ免疫グロブリン溶液の透過能が極めて低かった。

【0085】

【表1】

項 目	実施例1	実施例2	比較例1	比較例2
微多孔膜の形態	中空糸	中空糸	中空糸	中空糸
内径 [μm]	326	332	304	302
膜厚 [μm]	72	70	73	34
粗大構造層の厚み [μm]	16	15	12	6
緻密構造層の比率 [%]	76	77	82	82
グラフト率 [%]	12	12	14	10
最大孔径 [nm]	32	30	40	33
透水量 [$\text{m}^3/\text{m}^2/\text{秒}/\text{Pa}$]	8.3×10^{-11}	6.2×10^{-11}	9.7×10^{-11}	2.8×10^{-10}
ブタパルボウイルス対数除去率 (0~55L/m ² 透過時)	5.3	5.8	2.5	3.6
ブタパルボウイルス対数除去率 (0~5L/m ² 透過時)	>6.6	>6.4	4.0	>6.5
ブタパルボウイルス対数除去率 (50~55L/m ² 透過時)	3.8	4.8	2.3	3.4
3wt%ウシ免疫グロブリン 溶液透過量 [L/m ² /3h]	122	79	127	30
グロブリン透過速度 A [L/m ² /h]	60	54	66	87
グロブリン透過速度 B [L/m ² /h]	46	30	46	8
B/A	0.77	0.55	0.70	0.09

【0086】

【発明の効果】

本発明の親水性微多孔膜によれば、ウイルス混入の危険性のある医薬品あるいはその原料の生理活性物質溶液の濾過において、ウイルスの除去性能と生理活性物質の透過性能を実用的なレベルで両立しうる生理活性物質溶液濾過用微多孔膜を提供できる。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 タンパク等の生理活性物質を含む溶液中からヒトパルボウイルス B 19 等の小ウイルスに対する高い除去能を有し、かつ、グロブリンや血液凝固第 VI II 因子のような高分子量の生理活性物質を高速かつ大量に透過しうる微多孔膜を提供すること。

【解決手段】 濾過開始から 55 リットル/ m^2 透過時におけるブタパルボウイルス対数除去率が 3 以上であり、かつ、単量体の占める割合が 80 wt % 以上である 3 wt % ウシ免疫グロブリン溶液を透過圧力 0.3 MPa で定圧濾過した時の、濾過開始時から 3 時間の積算透過量が 50 リットル/ m^2 以上であるウイルス除去用微多孔膜。

【選択図】 選択図なし。

【書類名】	出願人名義変更届 (一般承継)
【提出日】	平成15年10月 1日
【あて先】	特許庁長官 殿
【事件の表示】	
【出願番号】	特願2002-376767
【承継人】	
【識別番号】	303046299
【氏名又は名称】	旭化成ファーマ株式会社
【代表者】	中岡 靖晶
【提出物件の目録】	
【物件名】	商業登記簿謄本 1
【援用の表示】	平成04年特許願第154594号
【物件名】	承継証明書 1
【援用の表示】	平成04年特許願第154594号

特願 2002-376767

出願人履歴情報

識別番号

[000000033]

1. 変更年月日

2001年 1月 4日

[変更理由]

名称変更

住 所

大阪府大阪市北区堂島浜1丁目2番6号

氏 名

旭化成株式会社

特願 2002-376767

出願人履歴情報

識別番号

[303046299]

1. 変更年月日

2003年 8月20日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都千代田区神田美土代町9番地1

氏 名

旭化成ファーマ株式会社